

WEST

Generate Collection

L7: Entry 32 of 47

File: DWPI

May 18, 1999

DERWENT-ACC-NO: 1999-352797

DERWENT-WEEK: 199930

COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: New antiallergic agent - comprises plant leaf extract

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

RANKA AYURVEDIC HERB YAKUHN KK

SEISAN KAIHATSU KAGAKU KENKYUSHO

CODE

RANKN

SEIS

PRIORITY-DATA: 1997JP-0314247 (October 29, 1997)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO

PUB-DATE

LANGUAGE

PAGES

MAIN-IPC

JP 11130685 A

May 18, 1999

005

A61K035/78

APPLICATION-DATA:

PUB-NO

APPL-DATE

APPL-NO

DESCRIPTOR

JP11130685A

October 29, 1997

1997JP-0314247

INT-CL (IPC): A61K 31/05; A61K 35/78

ABSTRACTED-PUB-NO: JP11130685A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - An antiallergic agent comprises an extract extracted from Piper betel with water or an organic solvent as an effective component.

USE - The agent is useful as an antiallergic agent effective for type I allergy.

ADVANTAGE - The antiallergic agent is safe and is cheaply supplied.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/1

TITLE-TERMS: NEW ANTIALLERGIC AGENT COMPRISE PLANT LEAF EXTRACT

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A10B; B10-E02; B14-G02A;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

G015 G100 H4 H402 H442 H7 H721 H8 M210 M213

M231 M240 M281 M320 M414 M510 M520 M531 M540 M720

M903 M904 N161 N513 P431

Markush Compounds

199930-DR901-K 199930-DR901-P 199930-DR901-T

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1999-104894

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130685

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 35/78
31/05

識別記号

ABF
ADA

F I

A 6 1 K 35/78
31/05

ABFC
ADA

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平9-314247

(22) 出願日 平成 9 年(1997)10月29日

(71) 出願人 000002336

財団法人生産開発科学研究所
京都府京都市左京区下鴨森本町15番地

(71) 出願人 598081919

ランカアーユルベディックハーブ薬品株
式会社

滋賀県大津市高砂町22番11号

(72) 発明者 山原 條二

滋賀県大津市高砂町23-9

(54) 【発明の名称】 抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【目的】 安全性の高い天然由来の抗アレルギー剤
を提供する。

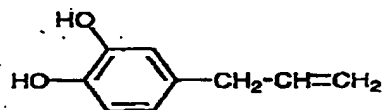
【解決手段】 キンマの葉から水や有機溶媒を用いて抽
出したエキス、及び該エキスから単離、精製したデメチ
ルオイゲノールを有効成分としてなる抗アレルギー剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 キンマの葉から水や有機溶媒を用いて抽出したエキスを有効成分としてなる抗アレルギー剤。

【請求項2】 キンマの葉から水や有機溶媒を用いて抽出して得られたエキスを、単離、精製した化学構造式〔1〕で示されるデメチルオイゲノールを有効成分としてなる抗アレルギー剤。

【化1】



〔1〕

デメチルオイゲノール

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレルギー反応、特にI型アレルギーに分類される、いわゆるアトピー型アレルギーに有効な天然物由来の抗アレルギー剤に関する。

【0002】

【従来の技術】抗アレルギー剤は、アレルギー反応を予防し、抑制し、且つつこれを軽減する目的の薬剤である。つまり、抗アレルギー剤は、細胞の安定因子として、及び／又はヒスタミンやロイコトリエン等の肥満細胞が抗原物質の存在に反応して起こる脱顆粒を防止する肥満細胞の抑制因子として作用すると考えられている。抗原物質が侵入すると、肥満細胞の表面で免疫グロブリンIgEと結合して脱顆粒が起こり、肥満細胞成分が細胞外環境に排出され、各種の機序を経て、かゆみ、じんましん、花粉症、気管支喘息等各種のアレルギー反応による症状を誘発する。

【0003】抗アレルギー剤は、副腎皮質ホルモンの他、合成医薬品が種々開発され、用いられている。しかしながら、それらの副作用は常に問題とされる場合が多い。また、各種アレルギー性疾患の中でも近年顕著に発症が増加している、I型アレルギーいわゆるアトピーの症状を治療する薬物の開発が強く望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】日常手軽に茶剤の様な形で服用することにより、これらのアレルギー反応の発症を制御する天然物があれば、その益は多大である。本発明者は、上記問題点を鑑み、食品や香辛料として用いられている天然の植物を、国内のみならず、広く中国や東南アジアにも求め、I型アレルギーのモデルを用い、検討した。

【0005】本発明者は検討を重ねていく中で、キンマ（英文名：Piper betel）に着目した。キンマは、東南アジア等では一般に生薬として市販されてい

るが、キンマ自体及びその抽出物が抗アレルギー作用を示すことは、全く知られていない。

【0006】キンマはコショウ科に属する常緑蔓性の灌木で、東南アジアやインド、スリランカ等に広く分布している。キンマの葉・根・種子は健胃、去痰薬として用いられているほか、特に台湾から東南アジア、インド、スリランカ、パキスタン等では、いわゆるbetel chewing（ベトル チューイング）として、ガムのように噛んで嗜好品として用いており、アーユルベダインド学（インド、スリランカの伝承医学）においては、神聖で重要な生薬として知られている。

【0007】本発明者は、上記課題に鑑み、安全性が高い天然由来の生薬を用いて、新規な抗アレルギー剤を提供すべく、系統的な実験研究を続けた結果、本発明を完成した。

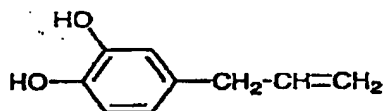
【0008】つまり、キンマの葉に非常に高含有量（重量比：1～3%）で含まれるデメチルオイゲノールにアレルギー反応を抑制する作用があること、特にアトピー型アレルギー反応であるI型に強い抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。キンマの葉にデメチルオイゲノールが含有されていること及びデメチルオイゲノールに抗アレルギー作用があることは、全く知られてない。

【0009】

【発明の構成】本発明は、キンマの葉から水や有機溶媒を用いて抽出したエキスを有効成分としてなる抗アレルギー剤、及びキンマの葉から水や有機溶媒を用いて抽出して得られたエキスを、単離、精製した化学構造式〔2〕で示されるデメチルオイゲノールを有効成分としてなる抗アレルギー剤に関する。デメチルオイゲノールの化学構造式は次に示す。

【0010】

【化2】



〔2〕

デメチルオイゲノール

【0011】

【発明を解決するための手段】本発明では、要するに、キンマの葉の粉末を水や有機溶媒で抽出したエキス、若しくは該エキスから単離、精製したデメチルオイゲノールを用いて、アレルギーのモデルを評価することにより、本発明の有効性を認めることができた。有機溶媒としては、アルコール、アセトン等を用いる。

【0012】

【発明の実施態様】本発明でのキンマは、古来から食用とされている葉の部分を用いる。後述する実験動物のデ

ータから推定して、ヒトの1回あたりの服用量は、キンマの葉エキスでは1000～2000mg、デメチルオイゲノールでは15～30mgで、十分な抗アレルギー効果を示す。用いる剤形は適当な賦形剤を添加して、顆粒や錠剤として用いているが、キンマの葉の粉末をそのまま茶剤の形式で用いても、その効果に変化はない。

【0013】以下、実施例等を上げて本発明を説明するが、本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。

【0014】エキスの抽出方法

キンマの葉を粉砕機にて100～200メッシュとしたもの100gに1リットルの溶媒を加え、約3時間加温した後に、濾過してその濾液を45℃で減圧濃縮して完全に溶媒を留去し、使用する溶媒を水及びアルコールやアセトンとすることにより、それぞれ水エキス、アルコールエキス、アセトンエキスを得た。水抽出エキスの収率は約22～23%で、他の有機溶媒抽出エキスの収率は約15～23%であった。

【0015】デメチルオイゲノールの単離、精製

粗切して乾燥させたキンマの葉2kgを35%アルコール10リットルに入れ、約3時間加温抽出後濾過し、その濾液を減圧下45℃で完全に溶媒を留去して、35%アルコールエキスを得た。このエキス収率は、23.2%であった。該エキスをシリカゲルカラムにかけ、n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1の展開溶媒で流出させ、デメチルオイゲノールを約24.1g得た（収率は5.2%）。つまり、図1に示すように、キンマ乾燥葉中にデメチルオイゲノールは1.2%もの高含有量であっ

た。デメチルオイゲノールは文献上で既に知られている化合物であり、NMR等の各種物理恒数から当該化合物であることを確定した。

【0016】実施例1

ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応

ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン（以下、DNP-BSAと略す）は、Tada and Okumuraの方法（文献名：J. Immunol, 106, pp.1002-1011[1971]）に準じて作製した。また抗DNPは、生化学工業製を用いた。比較対照薬としてトラニラスト（キッセイ薬品製）を使用した。実験方法は、Wistar系雄性ラット（体重200～220g）の背部を刈毛し、その皮内にリン酸緩衝生理食塩液（pH7.4）で6250倍に希釈した抗DNPを0.1ml注射し、感作した。46時間後に各被検薬物を1%のアラビアゴムと共に懸濁して経口投与し、その2時間経過後に、0.75mgのDNP-BSAを1%エバンスブルーに溶解したものを、尾静脈から0.5ml投与し、PCA反応を惹起させた。30分後に頸動脈より放血致死させ、背部に漏出した色素の面積をデジタルアラニメーター（内田洋行製）を用いて測定し、対照群の色素漏出面積を100%とした場合の相対値で示して効果を判定した。その結果を表1に示す。キンマの葉の特に35%アルコール抽出エキスにより強い抗アレルギー作用があり、またデメチルオイゲノールはトラニラスト以上の効果を示した。

【0017】

【表1】

被 検 薬 物	用 量 (mg/kg, 経口投与)	色 素 量 ($\mu\text{g}/\text{site}$)
対照群	—	66.3 \pm 4.0
キンマ葉水エキス	2000	40.3 \pm 2.5
キンマ葉 35%アルコールエキス	2000	28.2 \pm 3.4
キンマ葉 95%アルコールエキス	2000	38.5 \pm 3.7
キンマ葉 35%アセトンエキス	2000	45.2 \pm 4.3
トラニラスト	200	25.3 \pm 2.1
対照群	—	66.3 \pm 6.9
キンマ葉由来 デメチルオイゲノール	25 50	50.0 \pm 6.8 40.9 \pm 4.8
トラニラスト	25 50	50.9 \pm 8.3 48.4 \pm 5.8
対照群	—	53.9 \pm 3.9
キンマ葉由来 デメチルオイゲノール	100	33.4 \pm 3.8
トラニラスト	100	35.8 \pm 3.2

【0018】実施例2

ラット感作腹腔渗出細胞からの抗原刺激によるヒスタミン遊離

比較対照薬としては、トラニラスト（キッセイ薬品製）、アンレキサノクス（武田薬品工業製）を使用した。実験方法は、Wistar系雄性ラット（体重300～400g）の腹腔内に肥満細胞用緩衝液（pH7.4、以下MCMと略す）を10mlを注入し、2分間穏やかにマッサージを行った。開腹後、渗出している該液をピペットで集め、さらにMCM10mlで腹腔内を洗浄して、渗出液を回収した。これを遠心分離（100 \times g4 $^{\circ}$ C、10分）後、細胞を3mlのMCMに浮遊させ、MCMで100倍に希釈した抗DNP1mlとともに、37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートを行い、受動感作した。インキュベート終了後、MCMで細胞を3回洗浄した後に、トルイジンブルー染色下、血球計算板で肥満細胞*

* 胞数を算定し、最終的に10⁴個/mlとなるように細胞浮遊液を調整した。細胞浮遊液1.62mlを37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートした後、各被検薬物溶液180 μ lを添加し、15分間反応させた。次に200 μ lのホスファチジルセリン（1mg/ml）と220 μ lのDNP-BSA（1mg/ml）を同時に添加し、さらに20分間インキュベートを続けた。試験管を氷冷して反応を止め、遠心分離（100 \times g4 $^{\circ}$ C、10分）後、上清を分離して遊離したヒスタミンを蛍光法により定量した。その結果を表2に示す。キンマ葉抽出エキス及びその活性成分デメチルオイゲノールは、肥満細胞から炎症や痛みを引き起こすヒスタミンの放出を抑制することが明らかとなった。

40 【0021】

【表2】

被 検 薬 物	添 加 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ヒスタミン遊離阻害率 (%)
キンマ葉水エキス	1	0
	10	0
	50	45.1 ± 10.5
キンマ葉 95%アルコールエキス	1	0
	10	13.7 ± 6.0
	50	89.8 ± 13.2
キンマ葉 95%アルコールエキス	50	40.4 ± 19.0
キンマ葉 35%アセトンエキス	50	27.3 ± 10.5
トラニラスト	50	0
アンレキサノクス	50	65.7 ± 21.0

【0022】

【発明の効果】本発明の抗アレルギー剤は、花粉症をはじめ種々のアトピー症状に有効な天然物で、特に古来から食用とされ高い安全性の確認できる生薬を追究していく考えを基に、多数の食用植物を実験動物モデルを用いて検体した結果、主に東南アジア等で用いられているキンマの葉に、市販の医療医薬品と同等以上の優れた抗ア*

*アレルギー作用を示し、特にアトピー症状のI型アレルギーに有効であり、且つ安全で安価に供給できる素材である点も優れている。よって本発明の産業利用性は、非常に高いといえる。

【図面の簡単な説明】

【図1】キンマの葉からデメチルオイゲノールを単離、精製する工程等を表したフローシートである。

【図1】

